

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-165926

(43)公開日 平成6年(1994)6月14日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 D 71/68 69/08		9153-4D 9153-4D		

審査請求 未請求 請求項の数11(全 13 頁)

(21)出願番号	特願平5-124863	(71)出願人	000001085 株式会社クラレ 岡山県倉敷市酒津1621番地
(22)出願日	平成5年(1993)4月30日	(72)発明者	河田 一郎 岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
(31)優先権主張番号	特願平4-137929	(72)発明者	岡本 健彦 岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
(32)優先日	平4(1992)4月29日	(72)発明者	赤須 弘幸 岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 杉村 暁秀 (外5名) 最終頁に続く

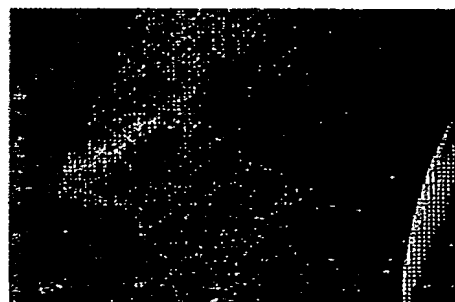
(54)【発明の名称】 ポリスルホン系中空繊維膜とその製造方法

(57)【要約】

【目的】 生体適応性に優れ、かつ乾燥した後に透水性の低下のない、特に血液処理に適したポリスルホン系中空繊維膜とその製造方法を提供する。

【構成】 ポリスルホン系ポリマーからなる、内表面に緻密層をもつ非対称構造の中空繊維膜であって、該中空繊維膜はポリグリコール類を1重量%以上、ビニルピロリドン系ポリマーを1~8重量%含有し、かつ中空繊維膜の内表面緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10~60:40で、しかも中空繊維膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍であるポリスルホン系中空繊維膜。

図面代用写真



(写真)

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリスルホン系ポリマーからなる、内表面に緻密層をもつ非対称構造の中空繊維膜であって、該中空繊維膜はポリスルホン系ポリマーを主成分とし、少なくとも 1 重量%のポリグリコール類と 1～8 重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有し、かつ中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が 90：10～60：40で、しかも中空繊維膜の内表面の上記緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも 1.1 倍であることを特徴とするポリスルホン系中空繊維膜。

【請求項 2】 上記ポリグリコール類がポリエチレングリコールである請求項 1 に記載のポリスルホン系中空繊維膜。

【請求項 3】 上記ビニルピロリドン系ポリマーがポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ビニルピロリドン・スチレン共重合体、ビニルピロリドン・ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体およびこれらの変性ポリマーよりなる群から選ばれる請求項 1 または 2 に記載のポリスルホン系中空繊維膜。

【請求項 4】 中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも 1.5 倍である請求項 1 ないし 3 の何れかに記載のポリスルホン系中空繊維膜。

【請求項 5】 中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも 2.0 倍である請求項 1 ないし 4 の何れかに記載のポリスルホン系中空繊維膜。

【請求項 6】 ポリスルホン系ポリマーと重量平均分子量 200～6,000 のポリグリコール類および重量平均分子量が少なくとも 10,000 のビニルピロリドン系ポリマーとを混合溶解した製膜原液を環状オリフィスより吐出させる工程と、0.1～4 重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有する溶液を上記吐出原液の環状の流れの内部に供給してポリスルホン系中空繊維膜を形成する工程と、該製膜されたポリスルホン系中空繊維膜を、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して、中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも 1.1 倍となるように調整する工程とを含んでなることを特徴とするポリスルホン系中空繊維膜の製造方法。

【請求項 7】 上記ポリグリコール類がポリエチレングリコールである請求項 6 に記載のポリスルホン系中空繊維膜の製造方法。

【請求項 8】 上記ビニルピロリドン系ポリマーがポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ビニルピロリドン・スチレン共重合体、ビニルピロリドン・ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体およびこれらの変性ポリマーよりなる群から選ばれる請求項 6 または 7 に記載のポリスルホン系中空繊維膜の製造方法。

【請求項 9】 上記ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液が水、アルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、重量平均分子量 600 以下のポリエチレングリコールよりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の液体である請求項 6 ないし 9 の何れかに記載のポリスルホン系中空繊維膜の製造方法。

【請求項 10】 中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも 1.5 倍となるように、ポリスルホン系中空繊維膜を該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して調整する請求項 6 ないし 9 に記載のポリスルホン系中空繊維膜の製造方法。

【請求項 11】 中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも 2 倍となるように、ポリスルホン系中空繊維膜を該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して調整する請求項 6 ないし 10 に記載のポリスルホン系中空繊維膜の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホン系中空繊維膜およびその製造方法、特に中空繊維膜の内表面の緻密層にビニルピロリドン系ポリマーを多量に存在させた、血液処理に適したポリスルホン系中空繊維膜およびその製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、選択透過性分離膜を用いた分離技術である限外濾過法、逆浸透法、気体分離法等が各種の分野において実用化されており、その多様な用途に各々適する素材から作られた分離膜が上市されている。選択透過性分離膜の素材としては、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリアミド系、ポリアクリロニトリル系、ポリビニルアルコール系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリオレフィン系などのポリマーが使用されている。中でもポリスルホン系ポリマーは、耐熱性、耐酸性、耐アルカリ性、耐酸化性などの物理化学的性質が優れていることから、最近医療用、工業用分離膜の素材として注目されている。

【0003】 しかしながら、ポリスルホン系ポリマーは

疎水性の素材であるために、これを素材とした選択透過性分離膜は親水性ポリマーを素材とした選択透過性分離膜に比べて、水濡れ性が悪く、また乾燥すると性能が低下する。そこでポリスルホン系ポリマーからなる選択透過性分離膜に親水性を付与して水濡れ性を向上させるための検討がなされ、その一つの方法として、ポリスルホン系ポリマー等の疎水性ポリマーからなる分離膜に、ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマーを含有させた選択透過性分離膜とその製法が提案されている。

【0004】例えば特公平2-18695号にはポリスルホン、分子量10万以上のポリビニルピロリドンおよびそれらの共通溶媒からなる原液を紡糸して製造された、分離膜内に分子量10万以上のポリビニルピロリドンを5~70重量%含有させ、かつ11%以上の吸水能力を有するポリスルホン系分離膜とその製法が開示されている。特開昭61-93801号には疎水性ポリマー、親水性ポリマーおよびそれらの共通溶媒からなる低粘度の原液を紡糸することにより製造された、親水性ポリマーを1~10重量%含有させ、かつ3~10%の吸水能力を有する血液処理用の中空繊維膜とその製法が開示されている。

【0005】特開昭61-238306号、同63-97666号にはポリスルホン系ポリマー、親水性ポリマー、該ポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒もしくは膨潤剤なる添加剤を加えた系を製膜原液として用いたポリスルホン系分離膜の製造方法が開示されている。また特開昭63-97205号、同63-97634号には、上記方法で製造されたポリスルホン系分離膜に放射線処理および/または熱処理を施すことによって親水性ポリマーを不溶化する方法が開示されている。さらに特開昭63-99325号には上記製膜原液を用いて紡糸する際に、水溶性ポリマーを少なくとも5重量%含有する注入液を使用して内表面を滑らかとしたポリスルホン系中空系膜が開示されている。

【0006】特開昭61-238834号、同63-99325号には、上記製造法により得られた平均孔径が500オングストローム以上の細孔を持ち、かつ親水性ポリマーを3~30重量%含有する透水量が1000 ml/m<sup>2</sup>・hr・mmHg以上であるポリスルホン系多孔膜が開示されている。特開昭61-402号、同62-38205号には、非対称構造を有する疎水性ポリマーからなる分離膜の緻密層側だけが、該疎水性ポリマーと親水性ポリマーとの混合物からなる分離膜が開示されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】上記ポリスルホン系分離膜は膜内に親水性ポリマーを存在させることにより疎水性のポリスルホン系分離膜に水濡れ性を付与し、かつ透水性能を向上させ、しかも、蛋白吸着等による膜の汚染が防止される等の優れた性能を有しているが、生体適合性についての十分な検討がなされておらず、抗血栓性の点で必ずしも満足されるものではない。

【0008】例えば特開昭61-93801号には血液処理に適

したポリスルホン系中空繊維膜が開示されている。かかる中空繊維膜について明細書中には補体活性を低く抑えることができる膜である旨の記載があるが、補体活性が低く抑えられるという特性は中空繊維膜が疎水性であることによつてのみ発現される性質である。すなわち特開昭61-93801号に開示された中空繊維膜は血液が接触する内表面が十分に親水化されておらず、依然として疎水性が残っていることを示唆している。血液が接触する表面に疎水性が残っていると血小板が付着しやすい状態にある。いったん中空繊維膜の内表面に血小板が付着すると、血小板の凝集、崩壊により血液凝固系を活性化する物質が放出されて血液凝固が生じる。

【0009】また特公平2-18695号に開示されたポリスルホン系分離膜は11%以上の吸水能力を有しているのに、製膜後の保存中に空気中の水分を吸収する。そのため分離膜保存のために特別な設備が必要となる。また吸水能力が高いことは、分離膜内のポリビニルピロリドンの存在量が多いため、分離膜の機械的性能が低下し、透水性能も低下する。

【0010】さらに特開昭61-238306号、特開昭63-99325号等で開示されたポリスルホン系分離膜の製法あるいは特開昭61-238834号等で開示されたポリスルホン系分離膜は、製膜原液に親水性ポリマーを添加しているため、特開昭61-93801号に開示されたポリスルホン系中空繊維膜と同様に分離膜の内表面を十分に親水化することができない。またかかる製法は500オングストローム以上の大きな孔を有する分離膜の製法に適しているが、血液透析用の分離膜の製法には適当でない。特開昭63-99325号に開示されたポリスルホン系分離膜の製法は内部凝固液中に水溶性ポリマーを含有させているが、このポリマーにより中空系膜の内表面に平滑性を付与しているだけで中空繊維膜の内表面に水溶性ポリマーを残存させるものではない。

【0011】特開昭61-402号、同62-38205号に開示された非対称構造を有するポリスルホン系分離膜は緻密層のみが親水化されているだけなので、分離膜を乾燥すると透水性が著しく低下する。また、親水化されていない部分での蛋白吸着が生じる。

【0012】したがって、本発明の目的は従来のポリスルホン系分離膜の上記問題を解消した、生体適合性に優れ、かつ乾燥した後に透水性の低下のない、特に血液処理に適したポリスルホン系中空繊維膜を提供することにある。本発明の他の目的は、上記ポリスルホン系中空繊維膜の製造方法を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を達成すべく従来のポリスルホン系中空系膜とその製造方法について検討したところ、意外にも中空系膜にポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーを含有させ、かつ中空系膜の内表面にビニルピロリドン系ポリマーを

多量に存在させると、ポリスルホン系ポリマーの優れた物理化学的性能と、ビニルピロリドン系ポリマーの優れた親水性の両方の性能を併せ持つ、特に抗血栓性に優れた中空繊維膜が提供できることを見出し、更に検討した結果本発明に到達したものである。

【0014】すなわち、本発明のポリスルホン系中空繊維膜は、ポリスルホン系ポリマーからなる、内表面に緻密層をもつ非対称構造の中空繊維膜であって、該中空繊維膜はポリスルホン系ポリマーを主成分とし、少なくとも1重量%のポリグリコール類と1~8重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有し、かつ中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10~60:40で、しかも中空繊維膜の内表面の上記緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍であることを特徴とする。

【0015】また本発明にかかるポリスルホン系中空繊維膜の製造方法は、ポリスルホン系ポリマーと重量平均分子量が200~6000のポリグリコール類および重量平均分子量が少なくとも10000のビニルピロリドン系ポリマーとを混合溶解した製膜原液を環状オリフィスより吐

出させる工程と、0.1~4重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有する溶液を上記吐出原液の環状の流れの内部に供給してポリスルホン系中空繊維膜を形成する工程と、該製膜されたポリスルホン系中空繊維膜を、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して、中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍となるように調整する工程とを含んでなることを特徴とする。

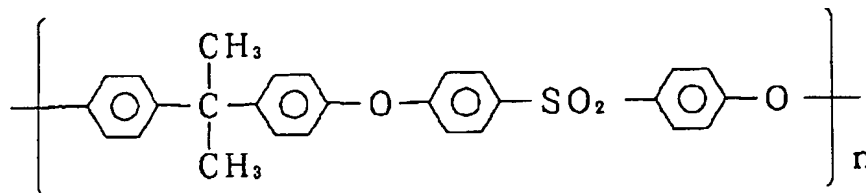
【0016】本発明のポリスルホン系中空繊維膜を製造するために用いる原液は、基本的には、ポリスルホン系ポリマー、重量平均分子量が200~6000のポリグリコール類、重量平均分子量が少なくとも1万のビニルピロリドン系ポリマーおよびそれらポリマーの共通溶媒からなる4成分系で構成される。

【0017】ポリスルホン系ポリマーは、通常化学式

(1)または化学式(2)で示される繰り返し単位からなるものであるが、アルキル系やスルホン基等の官能基を含んでもよい。

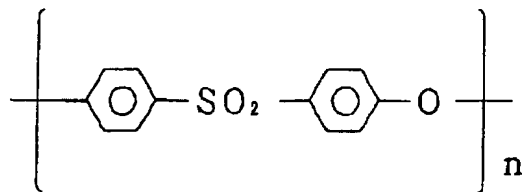
【0018】

【化1】



【0019】

【化2】



【0020】原液中に含まれるポリスルホン系ポリマーの濃度は、目的用途に適した特性を有する中空繊維膜の製造を可能とする濃度範囲であればよく、通常10~25重量%、好ましくは15~20重量%である。10重量%未満では中空繊維膜としての十分な強度を得ることができず、また実用的な中空繊維膜が形成できなくなる。また25重量%を越えると貫通孔が減少し膜の透過性能や透析性能の低下を引き起こすため実用的でない。

【0021】ポリグリコール類は、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、これらの共重合体、またはこれらのエステル、アミン、エーテル、アセタール誘導体で重量平均分子量が200~6000のポリマーが用いられる。本発明では、ポリグリコール類を原液中に添加するため次のような利点がある。まずポリグリコール

類の第1の作用は、ポリスルホンに対して貧溶媒の作用があるので微孔形成剤として有効で、これを添加するとミクロ相分離効果が向上して空孔率や表面開孔率の高い多孔性の膜が形成されやすくなり、優れた透過性能および透析性能を有する分離膜を得ることができる。

【0022】第2に微孔形成剤として通常用いられている水、アルコール類、グリセリン、無機塩類等と比べて原液の増粘効果があり、しかも添加量による粘度の急激な変化がないので中空繊維膜を製造するために好適な粘性を有する原液を容易に調製することができる。

【0023】第3に原液中にポリグリコール類を添加すると、後述するように膜内に残存させるビニルピロリドン系ポリマーの含有効率が向上する傾向が認められ、少ない添加量でも効率よくビニルピロリドン系ポリマーを中空繊維膜に含有させることができる。原液中にポリグリコール類を添加するとビニルピロリドン系ポリマーの含有効率が向上する理由は不明であるが、ポリグリコール類は他の微孔形成剤と比較して凝固の挙動が異なる、あるいは分散剂的な役割を果たす等の理由が考えられる。いずれにしてもビニルピロリドン系ポリマーが少ない添加量でも効率よく該ビニルピロリドン系ポリマーを中空繊維膜中に含有させることができるので、コスト

面やビニルピロリドン系ポリマーの含有比率調整の点で有利である。また、ビニルピロリドン系ポリマーの添加量を少なくできるので、原液粘度を紡糸が安定な範囲に抑えやすい。

【0024】第4に、原液中に添加したポリグリコール類は完全に除去されず若干量が膜内に残存するが、膜内にポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーとを共存させることで抗血栓性が増強される傾向が認められる。

【0025】このように、ポリグリコール類を用いることにより有利な点が多い。本発明において、上述の効果を効果的に発揮させるためには、原液中へのポリグリコール類の添加量は、ポリグリコール類の重量平均分子量、ポリスルホン系ポリマー濃度や溶媒の種類によって異なるが、ポリスルホン系ポリマーに対して50～300重量%、通常100～200重量%添加することが好ましい。

【0026】ビニルピロリドン系ポリマーは、主としてポリスルホン系中空繊維膜に残存して疎水性のポリスルホン系中空繊維膜に親水性を付与させるものであり、ポリグリコール類よりも重量平均分子量の大きいポリマー、通常重量平均分子量が少なくとも1万のポリマーが用いられる。かかるビニルピロリドン系ポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ビニルピロリドン・スチレン共重合体、ビニルピロリドン・ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体等やこれらの変性ポリマーが挙げられる。

【0027】ビニルピロリドン系ポリマーは親水性効果を発揮する量を膜内に残存させる必要があるが、原液中にビニルピロリドン系ポリマーを大量に添加すると原液の粘度が急激に増加して中空繊維膜の製造が困難となったり、また、余剰のビニルピロリドン系ポリマーの抽出に時間がかかり、洗浄が不十分となりやすい。さらに中空繊維膜を乾燥させるとビニルピロリドン系ポリマーの中空繊維膜の外表面側へのマイグレーションが著しくなると中空繊維膜同士の膠着が発生し、中空繊維膜の取扱いやモジュール化時の障害となる。さらにビニルピロリドン系ポリマーの添加量が増加すると中空繊維膜中の含有重量比率が多くなって、ポリスルホン系ポリマーが持つ機械的強度、耐熱性、耐薬品性等の物理的及び化学的特性が損なわれるとともに、ビニルピロリドン系ポリマーの膨潤に伴う水透過性能あるいは透析性能の低下を引き起こすことになる。

【0028】したがってビニルピロリドン系ポリマーを原液中に大量に添加することは必ずしも好ましいことではない。原液中へのビニルピロリドン系ポリマーの添加量はポリスルホン系中空繊維膜に親水性を付与する最小限の量が好ましい。ビニルピロリドン系ポリマーの添加量はポリスルホン系ポリマーに対して2～30重量%、通常5～15重量%添加される。

【0029】溶媒は、ポリスルホン系ポリマー、ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーを全て溶解するものであり、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジオキサン等の多種の溶媒、あるいは上記2種類以上の混合液からなる溶媒が用いられるが、特にジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドが好ましく用いられる。

【0030】上記組成の組み合わせにより、種々の性状をもつ原液を得ることができる。例えば、溶解性の低い溶媒を用い、かつポリグリコール類の添加量を多くすると、特定の温度以上、または特定の温度以下でも相分離する原液が得られる。この原液を用いて相分離温度付近で紡糸すると精密濾過等に適した比較的ポーラスな孔を有する中空繊維膜が製造できる。逆に、溶解性の良い溶媒を用い、かつポリグリコール類の添加量を少なくすると比較的安定な原液性状となり限外濾過や透析等に適した緻密な膜が製造できる。

【0031】以上の系からなる原液を用いてポリスルホン系中空繊維膜を得る。製膜操作は公知の乾湿式法を用いることができ、一定の温度に保温された上記原液及び内部凝固液が2重管構造の環状ノズルより同時に吐出され、凝固浴に導入される。乾湿式法では、ノズル吐出から凝固浴に浸漬する前に気体中（一般的には空気中）を通過させる。ノズルの吐出面と凝固浴表面の気中走行距離（以下ドライゾーン長という）は通常0.1～100cm、特に1～50cmが好ましい。0.1cmより短いと凝固浴の僅かな波立ちでノズルが凝固浴に接触して乾湿式紡糸することが困難となる。また100cmを越えると多ホール紡糸においては糸揺れによる中空繊維膜同士の膠着が発生する。ドライゾーン中を加湿させると空気中の水分によりミクロ相分離や緩和な凝固が促進され、孔径の大きな多数の微孔を有する外表面層を備えた中空繊維膜を容易に得ることができる。この効果は、ドライゾーン長が0.1cmと非常に短くても認められ、凝固浴に直接浸漬する湿式法とは全く異なった外表面層構造を有する中空繊維膜が得られる。

【0032】さらに原液のノズル吐出口での線速度に対する導糸速度の比（以下ノズルドラフトという）を変化させることにより膜内外表面層の微細孔の形状を変化させることもできる。ノズルドラフトを大きくすれば細長いスリット状の微細孔となりやすく、逆に小さくすれば比較的円形の微細孔となりやすい。しかし、極端にノズルドラフトを大きくしたり、また小さくすると製造が不安定となるので、ノズルドラフトは通常2～5の範囲に設定される。

【0033】また本発明においては、中空繊維膜内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率を向上させるためにビニルピロリドン系ポリマーを含有した内部凝固液を用いる。内部凝固液に使用される

ビニルピロリドン系ポリマーは、必ずしも原液に添加したものと同一である必要はなく、種類が異なっていたり分子量の異なるものを使用してもよいが、重量平均分子量が小さいポリマーを用いると凝固時に膜内部に拡散しやすくなり、期待したほど内表面緻密層に存在する重量比率が向上しない場合がある。透析膜等の緻密な膜では重量平均分子量の小さいポリマーも使用できるが、一般的には重量平均分子量10万以上の高分子量のものを用いるほうが少ない添加量で効率よく内表面緻密層側に存在する重量比率のみを増加できるので好ましい。

【0034】内部凝固液としては水、アルコール類、グリコール類等のポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒または貧溶媒の単独や2種類以上の混合液にビニルピロリドン系ポリマーを添加した系が用いられる。更に、これらに溶媒を添加すると凝固速度が変化し孔径制御に役立つので好適である。溶媒を添加する場合は溶媒重量比率を10~90%、特に30~80%にすることが好ましい。10%以下は溶媒の効果が少なく、90%以上では凝固速度が非常におそくなるので糸紡が困難となる。また、塩化リチウム、塩化亜鉛、硝酸ナトリウム等の無機塩を添加すると表面開孔率が増加する等好ましい場合がある。内部凝固液に添加するビニルピロリドン系ポリマーは、通常0.1~4重量%が好ましい。0.1重量%以下では内表面緻密層中に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率増加の効果が不十分であり、4重量%を越えと余剰のビニルピロリドン系ポリマーの洗浄に時間がかかり経済的ではない。また、内表面緻密層中に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が過剰となり透過性能や透析性能の低下等の問題が発生する恐れがある。したがって、添加量については、ビニルピロリドン系ポリマーの種類、重量平均分子量、原液中のビニルピロリドン系ポリマー含量等を考慮にいれて選択する必要がある。ただし、内部凝固液はビニルピロリドン系ポリマーが完全に溶解された溶液を使用する必要があり、この条件を満たす組成、濃度に設定しなければならない。

【0035】凝固液には水、アルコール類、グリコール類等のポリスルホン系ポリマーの非溶媒、または貧溶媒の単独、あるいは2種類以上の混合液、さらにこれらと溶媒との混合液が用いられるが、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒または非溶媒の作用のあるもので極性溶媒、ポリグリコール類及びビニルピロリドン系ポリマーと相溶性がある溶液であれば特に制限はない。

【0036】凝固浴で凝固した中空繊維膜は、次いで水洗または40~70℃以下の温水洗浄で溶媒、ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーが抽出除去される。この際ポリグリコール類は大部分が、ビニルピロリドン系ポリマーは余剰分が抽出されるが、どちらも完全に抽出されず膜中に残存する。ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーが中空繊維膜中に残存する理由としては凝固の際に膜中に取り込まれ固定化されるためと

推測される。

【0037】次に、場合によっては80℃以上の熱水処理を行う。熱水処理を予め行っておくと、溶媒、ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーの洗浄効率が向上する上に熱に対する安定性が向上し、たとえば100℃以上の高圧蒸気滅菌を行った際に中空繊維膜の収縮等が防止できるので有効である。

【0038】本発明では上記工程の後、さらに中空繊維膜をポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液によって処理し、膜全体、特に外表面側の余剰のビニルピロリドン系ポリマーの抽出除去を行う。貧溶媒作用を有する溶媒とは、ポリスルホン系ポリマーに対して溶解はしないが膨潤等の何らかの作用を有するもので、かつビニルピロリドン系ポリマーを溶解するものを用い、アルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、重量平均分子量600以下のポリエチレングリコールの単独や混合液またはそれらの1重量%以上の水溶液が例示できる。また処理方法には、中空繊維膜を凝固して洗浄した後引き続き抽出処理する方法と、膜を乾燥してモジュールを作製したのちにモジュール毎に抽出処理する方法があるが、例えば膜を乾燥させたときに中空繊維膜同士の膠着が発生しモジュール化時の障害となり得る場合は前者の方法を用い、膠着の問題はあまりなくモジュール化後の方が効率的である場合は後者の方法を用いるというように、製造条件、工程通過性、製造効率、コスト等を考慮して選択することができる。また、両方で処理することも可能である。該処理は製造安定性を向上し、さらにビニルピロリドン系ポリマーの含有量や分布状態を血液処理に適した状態に調節することを目的としているので、処理液組成や処理時間はこの点を充分考慮して設定する必要がある。

【0039】水洗、熱水洗処理、貧溶媒作用を有する溶液での処理等を行うと余剰のポリグリコール類やビニルピロリドン系ポリマーが抽出除去され、中空繊維膜中に取り込まれ固定化されたものだけが残存するため、使用時にこれらが溶出することはほとんどない。

【0040】本発明の中空繊維膜は、透析型人工腎臓装置承認基準に示された「透析器の品質および試験法」の透析膜の溶出物試験（以下これを人工腎臓承認基準と略称する）に記載されている方法により、溶出物の評価を行うと、紫外線吸収スペクトルとして、層長10mmで波長220~350nmにおける吸光度が0.1以下であり、そのままの状態でも人工腎臓承認基準に合格するものである。このように、本発明の中空繊維膜は、例えば、熱処理、アルカリ加熱処理、 $\gamma$ 線処理等の従来公知の手段によりビニルピロリドン系ポリマーを架橋構造化し、水に対して不溶化する処理を特別に行わなくても、血液処理装置、特に透析型人工腎臓に使用できる。

【0041】これらの処理を終えた中空繊維膜は、たとえば枠等に捲き取り、乾燥される。乾燥した中空繊維膜

は束ねられ、その両端部はポリウレタンなどの熱硬化性ポリマーによりハウジングに固定されモジュール化される。該モジュールは、EOG滅菌、高圧蒸気滅菌等の公知の方法で滅菌処理された後、体液等の処理装置として、血液透析、血液濾過、血液濃縮などに供される。

【0042】上記製造方法により、ポリグリコール類を少なくとも1重量%、ビニルピロリドン系ポリマーを1~8重量%含有し、かつ中空繊維膜の内表面緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10~60:40で、しかも中空繊維膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍である、特に血液処理用に適したポリスルホン系中空繊維膜を得ることができる。

【0043】上記中空繊維膜中に存在するポリグリコール類の重量比率およびビニルピロリドン系ポリマーの重量比率はNMRによって決定され、中空繊維膜の内表面緻密層と外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率はX線光電子分光法(ESCA)によって決定される。また、中空繊維膜の抗血栓性の良否を判断する簡単な評価方法として、血液を流通させた後のモジュールを解体し、血栓によって閉塞している中空繊維膜の数を数える方法と、血小板損傷による放出因子であるβトロンボグロブリンの濃度の増加または血液凝固系の活性によって最終段階であるフィブリノーゲンがフィブリンとなるときに生成されるフィブリノペプチドAの濃度の増加を測定する方法がある。

【0044】本発明のポリスルホン系中空繊維膜は以下の理由により、ポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーの両方を含む必要がある。すなわち、中空繊維膜がその内表面緻密層にビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が15/85となるように含有し、かつポリグリコール類の含有比率が2重量%となるように紡糸したポリスルホン系中空繊維膜(A)と、該中空繊維膜(A)と同じ内表面緻密層における重量比率でビニルピロリドン系ポリマーを含むが、ポリグリコール類を含有しない中空繊維膜(B)を用いて、それぞれ膜面積が1.7m<sup>2</sup>の人工腎臓用モジュールを組み立てた後、同一の慢性腎不全患者の治療に適用した。使用後モジュールを解体し血液凝固によって閉塞した中空繊維の本数を数え閉塞率を比較すると、ポリグリコール類を含有した中空繊維膜を用いた人工腎臓(A)では閉塞率が5%に過ぎないが、ポリグリコール類を含有しない中空繊維膜を用いた人工腎臓(B)では閉塞率が65%となり、ポリスルホン系中空繊維膜中にビニルピロリドン系ポリマーとポリグリコール類とを共存させることが抗血栓性に対して極めて有効であることが示された。

【0045】更に、本発明のポリスルホン系中空繊維膜

には、少なくとも1重量%のポリグリコール類が存在する必要がある。1重量%未満では抗血栓性に問題があり血液処理用に適用することができない。

【0046】次にポリスルホン系中空繊維膜の内表面緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率は90:10~60:40であることを要する。即ち、上記比率を種々に変えて製造したポリスルホン系中空繊維膜を用いて有効膜表面積500cm<sup>2</sup>のミニモジュールを作成し、これらに新鮮な血液を流通させた。ミニモジュールを通過する血液中のβトロンボグロブリンおよびフィブリノペプチドAの濃度を、血液を流通させる血液回路のみのそれらの濃度(ブランク)と対比した。少なくとも1重量%のポリグリコール類を含んでなる中空繊維膜については、内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が少なくとも10/90であれば、βトロンボグロブリンおよびフィブリノペプチドAの濃度はそれぞれブランク濃度の110%以下及び120%以下であり抗血栓性に優れるのに対し、上記ビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が10/90未満であれば、これら指標となる物質の濃度は、それぞれブランク濃度の350%及び400%にもなり、抗血栓性に劣る。血液流通後のミニモジュールを解体し、血栓によって閉塞している中空繊維膜の数を数えると、ビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が少なくとも10/90であれば数%程度の中空繊維膜が閉塞してしるのに対し、上記重量比率が10/90未満では50%以上の中空繊維膜の閉塞が観察された。一方、ビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が40/60より大であれば、βトロンボグロブリンおよびフィブリノペプチドAの濃度はブランク濃度の105%~110%であり、抗血栓性は維持されるが、親水性ポリマーの膨潤により透水性能は小さくなる。これらの点から、中空繊維膜が少なくとも1重量%のポリグリコール類を含有する場合に、優れた抗血栓性を有するためには、血液が接触する中空繊維膜内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率を少なくとも10/90とする必要があり、透水性能や中分子量物質の透過性能を維持するためには内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率を40/60以下に抑える必要がある。

【0047】また、本発明の中空繊維膜においては、膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の1.1倍以上である。このように、ビニルピロリドン系ポリマーを中空繊維膜内表面緻密層に多量に存在させると、中空繊維膜の内外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が同じである従来の中空繊維膜に比べ透水性が3倍以上、イヌリンの

透過率が2倍以上と透過性能を格段に向上させることができる。また本発明の中空繊維膜はアルブミンがほとんど透過しない(透過率5%以下)シャープな分画性を有し、尿素などの低分子量物質のみならず、低分子量タンパク質である $\beta$ 2-ミクログロブリンに至るまで高い透析性能を有する。透過性能や透析性能が向上する理由は、ビニルピロリドン系ポリマーを膜全体に比較的均一に含有させるよりも内表面層に多量に存在させる方が、膜全体のビニルピロリドン系ポリマーの含有量を少なくできるのでビニルピロリドン系ポリマーの膨潤による透過抵抗を小さくできるためである。なお、中空繊維膜の抗血栓性に与える影響から、膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の1.5倍以上、特に2.0倍以上であることが好ましい。

【0048】さらに、親水性や優れた透水性能や物質の透過性能を有するためには、中空繊維膜全体に含有されるビニルピロリドン系ポリマーは1~8重量%、通常2~5重量%が好ましい。1重量%未満では親水性が不十分であり、8重量%を越えるとビニルピロリドン系ポリマーの膨潤に伴う透過性能や透析性能の低下が起り、更にはポリスルホン系ポリマーのもつ機械的強度、耐熱性、耐薬品性等の物理的または化学的特性が失われる。

【0049】本発明の中空繊維膜は、その内径が50~500 $\mu$ m、膜厚が5~250 $\mu$ mである。内径が50 $\mu$ m未満では圧力損失が大きく、500 $\mu$ mを越えるとモジュールが大きくなりすぎて取扱が不便である。また膜厚が5 $\mu$ m未満では紡糸が困難でリークが発生し易く、250 $\mu$ mを越えると透水性や透析性が著しく低下する他、モジュールが大きくなり不経済である。

【0050】中空繊維膜の外表面層には0.05~1 $\mu$ mの微孔が多数存在し、内表面緻密層にはスリット幅0.001~0.05 $\mu$ mの多数のスリット状微孔を有している。また、断面構造は、内表面側に厚さ0.1~3 $\mu$ mの実質的に物質を分離する緻密層を有し、膜断面中央部に向かって孔径が徐々に拡大し、中央部は平均孔径1~5 $\mu$ mの網状組織、外表面側は平均孔径0.1~0.5 $\mu$ mの網状組織で構成された非対称の膜構造である。

【0051】外表面に孔の認められないような緻密層を有する中空繊維膜では、濾過速度が小さく、特に血液処理に用いた場合、濾過速度が遅くなるとともに、除去対象物質である低分子量タンパク質の透過性能や、分子量数千~1万付近の中分子量物質の透過性能も低くなり、また、尿素などの低分子量物質の透析性能も著しく低下するが、本発明のポリスルホン系中空繊維膜は内表面に緻密層、外表面に中央部よりは緻密な網状構造を有しているので、機械的強度に優れリークが発生しにくく、かつ優れた溶質透過性を保持することができる。

【0052】

【実施例】以下実施例により本発明をさらに具体的に説

明するが、本発明はこれにより何ら限定されるものではない。なお、透水性は有効長15cmの内圧型ラボモジュールを作成し、25℃、通水圧0.5Kg/cm<sup>2</sup>の条件で一定時間内に中空繊維膜を透過した水の量を測定し、算出した。

【0053】また中空繊維膜内に存在するポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーのそれぞれの重量比率は核磁気共鳴分析(NMR)法で測定した。また、中空繊維膜の内表面緻密層または外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率は、X線光電子分光(ESCA)法で次のようにして求めた。すなわちポリスルホン系ポリマーの硫黄(S)とビニルピロリドン系ポリマーの窒素(N)の存在比率を求め、このSとNの存在比率をポリスルホン系ポリマーの重量( $W_{ps}$ )とビニルピロリドン系ポリマーの重量( $W_{vp}$ )にそれぞれ換算し、内表面緻密層または外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率(R%)を次式(1)により算出した。

$$R(\%) = W_{vp} / (W_{ps} + W_{vp}) \times 100 \quad \dots (1)$$

【0054】また中空繊維膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率( $R_{in}$ )と外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率( $R_{out}$ )の比(P)は次式(2)により算出した。

$$P = R_{in} / R_{out} \quad \dots (2)$$

【0055】実施例1

ポリスルホン(アモコ社製、ユーデルP1700、以下「PS」と略称する)17重量%、ポリエチレングリコール(三洋化成工業社製、PEG600、重量平均分子量600、以下「PEG」と略称する)12.75重量%、ポリビニルピロリドン(GAF社製、K-90、重量平均分子量120万、以下「PVP」と略称する)2.55%、ジメチルアセトアミド(以下、「DMA」と略称する)67.7%を混合し、加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。この原液を45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、内部凝固液としてDMA40重量%、PVP0.5重量%、水59.5重量%で構成される溶液と同時に50℃で吐出し、相対湿度80%、50℃に調整した空気中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄および90℃の熱水処理、90℃の6重量%グリセリン水溶液中に5分間の浸漬処理を行った後に枠に巻き取り、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性は200 l/m<sup>2</sup>・hr・(kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ5.5重量%、2.0重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は23/77、また内表面緻密層中のPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は2.0であった。また、人工腎臓承認基準により溶出物の評価を行ったところ、層長10mmで波長220nmの紫外線吸収スペクトルにおいて0.051の吸



光度を示し、この中空繊維膜は上記基準に合格した。

【0056】この中空繊維膜を9700本束ね有効膜面積1.7m<sup>2</sup>の人工腎臓用モジュールを組み立て、該モジュールに各々エチレンオキサイドガス滅菌、高圧蒸気滅菌、 $\gamma$ 線滅菌を施した。これら滅菌済のモジュールをそれぞれ同一の慢性腎不全患者に適用し、残血状態（中空繊維閉塞による）の比較を行ったところ、エチレンオキサイドガス滅菌および高圧蒸気滅菌を施したものでは、中空繊維閉塞による残血が殆ど無かったが、 $\gamma$ 線滅菌を施したものでは明らかに多かった。なお、上記の中空繊維膜をクロロホルムに溶解すると、 $\gamma$ 線滅菌処理を施したものののみ不溶解成分が存在した。かかる不溶解成分は、PVPが架橋構造化したものと考えられ、これにより残血が多く、抗血栓性が低下したものと推定される。

#### 【0057】実施例2

PS17重量%、PEG20.4重量%、PVP1.7重量%、DMA60.9重量%を混合し、加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。この原液を45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA40重量%、PVP0.3重量%、水59.7重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出し、ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、90℃の6重量%グリセリン水溶液中に5分間浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。なお、この中空繊維膜は乾燥後の膠着系が皆無であり、安定に製造することができた。

【0058】この膜は、図1に示す10000倍の走査型電子顕微鏡写真（以下SEM写真と略称する）から、中空繊維膜の外表面層には0.05～1 $\mu$ mの多数の微細孔が存在していることが確認された。また図2に示す10000倍のSEM写真から中空繊維膜の内表面緻密層には幅0.001～0.03 $\mu$ mのスリット状の微細孔が多数存在していることが確認された。図3に示す1500倍の中空繊維膜の断面を示すSEM写真、図4に示す外表面側の断面を示す10000倍のSEM写真、図5に示す中央部の断面を示す10000倍のSEM写真および図6に示す内表面側の断面を示す10000倍のSEM写真より、内表面側に厚さが0.2～1 $\mu$ mの緻密層が形成され、膜断面の中央部に向かって徐々に孔径が拡大し、膜の中央部は1～3 $\mu$ mの網状組織、外表面側は0.1～0.3 $\mu$ mの緻密な網状組織からなる層で構成された非対称構造の膜であることが確認された。得られた中空繊維膜の透水性能は300 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ3.5重量%、2.2重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は23/77、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は2.1であった。

#### 【0059】実施例3

PS17重量%、PEG34.0重量%、PVP0.4重量%、DMA48.6重量%を混合加熱攪拌して均一透明な製膜原液を調製した。この製膜原液を45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA40重量%、ポリビニルピロリドン（GAF社製、K-120、重量平均分子量250万）1.5重量%、水58.5重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整した空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、90℃の5重量%グリセリン水溶液中に5分間浸漬した後、枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は400 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ2.8重量%、2.2重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は32/68、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は16.5であった。なお、この中空繊維膜は乾燥後の膠着系が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0060】実施例4

PS17重量%、PEG20.4重量%、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体（GAF社製、S630、以下「PVP/VA」と略称する）1.7重量%、DMA60.9重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA40重量%、PVP/VA0.5重量%、水59.5重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整した空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、30℃の10重量%エタノール水溶液中に5分間浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は480 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVP/VAとPEGがそれぞれ3.2重量%、2.1重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVP/VAとPSの重量比率は21/79、内表面緻密層に存在するPVP/VAの重量比率と外表面層に存在するPVP/VAの重量比率の比は1.7であった。なお、この中空繊維膜は乾燥後の膠着系が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0061】実施例5

PS17重量%、PEG10.2重量%、PVP1.7重量%、DMA71.1重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA40重量

%, PVP 0.5重量%, 水59.5重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、80℃の8重量%グリセリン水溶液中に10分間浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は260 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ2.8重量%、1.9重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は15/85、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は1.9であった。なお、この中空繊維膜は乾燥後の膠着系が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0062】比較例1

PS17重量%、PEG34.0重量%、DMA49.0重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA40重量%、水60重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理を行った後に、90℃のグリセリン10重量%水溶液に15分間膜を浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は800 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)であった。

#### 【0063】比較例2

PS17重量%、水1.0重量%、PVPを6.0重量%、DMA76.0重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA40重量%、水60重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、80℃の8重量%グリセリン水溶液中に10分間浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は80 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPが5重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は16/84、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は0.7であった。なお、この中空繊維膜は乾燥後の膠着系が非常に多く、安定に製造することができなかった。

#### 【0064】比較例3

実施例2の原液を用い、DMA40重量%、水60重量%か

らなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、90℃の6重量%グリセリン水溶液中に5分間浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は600 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ3.0重量%、2.1重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は8/92、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は0.8であった。

#### 【0065】比較例4

実施例2の方法で得られた中空繊維膜を60℃の温水洗浄し、90℃の熱水処理を行った後、グリセリン水溶液中へ浸漬することなく、枠に巻きとり、乾燥して外径280 $\mu$ m、内径200 $\mu$ mの中空繊維膜を得たが、乾燥後の中空繊維膜同士の膠着が多く、安定に製造することができなかった。また得られた中空繊維膜の透水性能は125 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)と極めて低く実用上問題がある。

#### 【0066】実施例6

PS17重量%、PEG22.0重量%、PVP1.7重量%、ジメチルホルムアミド59.3重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.7mm、内径0.3mmの環状ノズルより、ジメチルホルムアミド59.5重量%、PVP0.5重量%、水40重量%からなる内部凝固液とともに30℃で吐出し、相対湿度80%、50℃に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、10.5m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.8であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の熱水処理、75℃の7.5重量%グリセリン水溶液中に10分間浸漬した後に枠に巻きとり、乾燥して外径360 $\mu$ m、内径230 $\mu$ mの中空繊維膜を得た。得られた中空繊維膜の透水性能は850 l/m<sup>2</sup>・hr・(Kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ2.7重量%、1.8重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は20/80、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は3.0であった。なお、この中空繊維膜は乾燥後の膠着系が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0067】実施例7

実施例2、3、5と比較例1～3で得られた中空繊維膜を9700本束ね有効膜面積1.7m<sup>2</sup>の人工腎臓用モジュールを組み立てた。これらはすべてウェット状態で高圧蒸気滅菌を行った。該モジュールを用いて、UFR（限外濾過速度）および透析性能を日本人工臓器学会の性能評価基準に基づいて測定した。またアルブミン、イヌリンのふるい係数の測定は、ハイパフォーマンスマンブレン研

究会に示された方法（腎と透析 別冊 27 167 (1989)）で行った。測定結果を表 1 に示す。表 1 から、実施例 2、3、5 は透析性能等すべてに優れ、しかも残血（中空繊維の閉塞による）が少なく抗血栓性に優れていた。一方比較例 1 は透析性能等すべてに優れているが、抗血

栓性に問題がある。また比較例 2、3 は透析性能が低く、かつ抗血栓性にも問題があった。

【0068】

【表 1】

	C urea. (ml/min)	C inu. (ml/min)	S c Alb.	S c inu.	UFR 注1	残血状態 注2
実施例 2	190	103	0.001	0.99	6.4	◎
実施例 3	191	110	0.001	0.99	9.1	◎
実施例 5	185	98	0.001	0.97	5.1	○
比較例 1	195	128	0.002	0.99	17.5	×
比較例 2	158	57	0.000	0.48	2.3	△
比較例 3	192	89	0.000	0.95	12.1	×

【0069】

urea; 尿素、inu. イヌリン、Alb; アルブミン

注 1) 単位: ml/(min · m<sup>2</sup> · mmHg)

注 2) 残血: ◎; 殆ど無、○; 少 △; やや多い  
×; 多

【0070】

【発明の効果】以上のように、本発明のポリスルホン中空繊維膜は、特に生体適合性、延いては抗血栓性に優れるような親水性高分子の種類、含有量、存在形態を有し、さらに高い透水性、シャープな分画性を有しているので、本発明のポリスルホン系中空繊維膜を使用して体液処理を行うと、例えば、血液透析においては、優れた抗血栓性の効果により残血（中空繊維の閉塞による）がない、または非常に少ないので安全に透析治療が実施できる。また、持続的血液濾過（CAVH）のように長時間連続的に濾過を行う治療においては、少量のヘパリン投与で、血栓による中空繊維膜の閉塞がなく長時間安定して治療に用いることができ、さらに、中分子量物質は透過されるが、有用タンパク質であるアルブミンはほとんど除去されないので、血液の膠質浸透圧が維持可能で

ある。また本発明によるポリスルホン系中空繊維膜の製造方法は、原液の粘度調整が容易で、かつ中空繊維膜の外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が低いため、中空繊維膜の製造工程において、中空繊維膜同士の膠着がなく安定に中空繊維膜を製造できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】実施例 2 で得られたポリスルホン系中空繊維膜の外表面層の構造を示す 10000 倍の SEM 写真である。

【図 2】上記中空繊維膜の内表面緻密層の構造を示す 10000 倍の SEM 写真である。

【図 3】上記中空繊維膜の断面構造を示す 1500 倍の SEM 写真である。

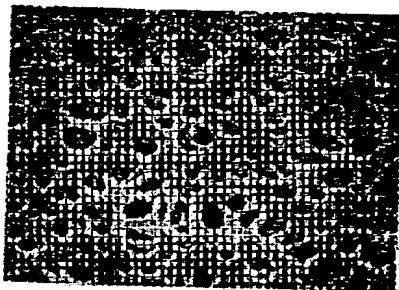
【図 4】上記中空繊維膜の外表面側の断面構造を示す 10000 倍の SEM 写真である。

【図 5】上記中空繊維膜の中央部の断面構造を示す 10000 倍の SEM 写真である。

【図 6】上記中空繊維膜の内表面側の断面構造を示す 10000 倍の SEM 写真である。

【図1】

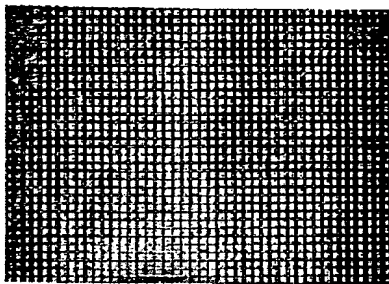
図面代用写真



(写真)

【図2】

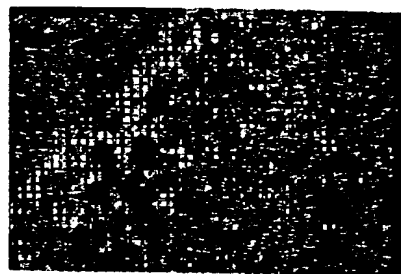
図面代用写真



(写真)

【図4】

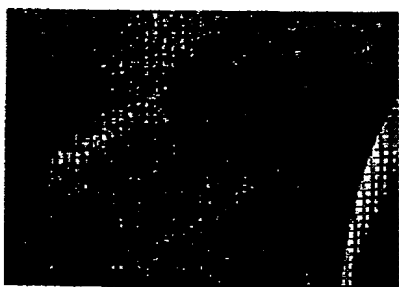
図面代用写真



(写真)

【図3】

図面代用写真



(写真)

【図5】

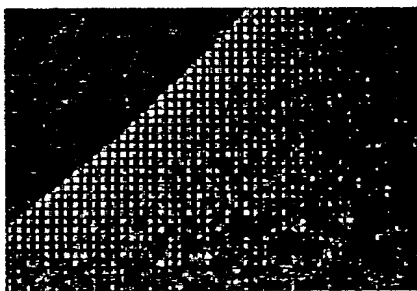
図面代用写真



(写真)

【図6】

図面代用写真



(写真)

BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(72) 発明者 小松 賢作  
岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ  
レ内